

**MIRELLA RODRIGUES**

**ANÁLISE DE 69 CASOS DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE  
CÉLULAS B NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
FLORIANÓPOLIS ENTRE 1998 E 2005**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2007**

**MIRELLA RODRIGUES**

**ANÁLISE DE 69 CASOS DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE  
CÉLULAS B NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
FLORIANÓPOLIS ENTRE 1998 E 2005**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina  
2007**

**MIRELLA RODRIGUES**

**ANÁLISE DE 69 CASOS DE LINFOMA NÃO HODGKIN DE  
CÉLULAS B NO HOSPITAL UNIVERSITÁRIO DE  
FLORIANÓPOLIS ENTRE 1998 E 2005**

**Trabalho apresentado à Universidade Federal de  
Santa Catarina, como requisito para a conclusão  
do Curso de Graduação em Medicina.**

**Presidente do colegiado: Prof. Dr. Maurício José Lopes Pereira  
Professor Orientador: Prof. Dra. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral**

**Florianópolis  
Universidade Federal de Santa Catarina**

**2007**

## AGRADECIMENTOS

Embora um trabalho de conclusão de curso seja, pela sua finalidade acadêmica, uma pesquisa individual, há contributos de natureza diversa que não podem, e nem devem, deixar de ser realçados.

Em primeiro lugar, gostaria de registrar meu agradecimento a Prof<sup>a</sup>. Dr<sup>a</sup>. Joanita Ângela Gonzaga Del Moral pela sua disponibilidade e paciência, assim como pelas críticas e sugestões relevantes feitas durante esse trabalho. Sua orientação foi sem dúvidas ímpar e de difícil registro.

Devo agradecimento ainda ao funcionário do setor de bioestatística, Celso, e aos funcionários do setor de quimioterapia, por sua gentileza e ajuda fundamental na coleta de dados.

Agradeço aos meus pais, pelo estímulo e apoio incondicional; pela paciência e grande amizade com que sempre me ouviram, e sensatez com que sempre me ajudaram. Aos meus irmãos, pelo inestimável apoio familiar e pela excitação e orgulho com que sempre reagiram aos meus resultados acadêmicos, em especial meus irmãos André e Marcos, por dispensar horas ouvindo meus comentários e pela ajuda na construção deste trabalho.

Devo ainda, agradecimento ao meu namorado Jorge que, com seu entusiasmo e empenho pela pesquisa, serviu de estímulo na confecção deste trabalho. Agradeço as colegas de curso pela amizade que criamos e espero não se perca.

Enfim,

*Um galo sozinho não tece uma manhã;*

*Ele precisará sempre de outros galos.*

*De um que apanhe esse grito que ele*

*e o lance a outro; de um outro galo*

*que apanhe o grito que um galo antes*

*e o lance a outro; e de outros galos*

*que com muitos outros galos se cruzem*

*os fios de sol de seus gritos de galo,*

*para que a manhã, desde uma teia tênue,*

*se vá tecendo, entre todos os galos...*

*(Tecendo a manhã, João Cabral de Melo Neto).*

## RESUMO

**Introdução:** Os linfomas não Hodgkin representam um grupo de doenças heterogêneas, com comportamento biológico e prognóstico distintos. As neoplasias originárias de células da linhagem dos linfócitos B possuem uma incidência muito maior quando comparadas as neoplasias de células T.

**Objetivo:** Descrever o perfil dos pacientes com linfomas não Hodgkin de células B atendidos no Hospital Universitário de Florianópolis (HU), no período de 1998 a 2005.

**Métodos:** Trata-se de um estudo observacional, descritivo e transversal, realizado no HU. Foram analisados prontuários médicos e/ou fichas de Autorização para Procedimento de Alto Risco (APAC).

**Resultados:** Foram analisados 69 casos de LNH-B. A idade média foi 51,7 anos e 59,42% eram do sexo masculino. Os sintomas B foram presentes em 53,62% dos casos, níveis de desidrogenase láctica elevado em 49,28% e envolvimento da medula óssea em 53,62%. Linfoma de grandes células B difuso ocorreu em 50,72% dos casos e o estadio IV em 63,77%. A associação HIV e LNH foi observada em 20,29% dos casos. A resposta completa ocorreu em 47,83% dos pacientes e desses 24,24% recidivaram. A taxa de mortalidade total foi de 47,82% dos casos e entre pacientes com HIV foi de 64,29%.

**Conclusão:** Houve predomínio do sexo masculino, presença de sintomas B, LDH elevado e envolvimento da medula óssea. O linfoma de grandes células B difuso e o estágio IV foram os mais frequentes. Uma grande proporção de pacientes alcançou a resposta completa.

## ABSTRACT

**Introduction:** Non-Hodgkin lymphoma (NHL) represents a group of heterogeneous disease with different biological behavior and prognosis. Neoplasms originated from B cells occur with higher frequency than those originated from T cells.

**Objective:** To describe the characteristics of patients with NHL of B cells (LNH-B) assisted at University Hospital (HU) from 1998 to 2005.

**Methods:** An observational, descriptive and transversal study was carried out at HU. Medical chart and/or the authorization card for high risk procedures (APAC) were analyzed.

**Results:** 69 cases of NHL-B were analyzed. The average age was 51,7 years and 53,62% were men. B-symptoms were found in 53.62% of the cases, high lactic dehydrogenase (LDH) in 49.28% and involvement of bone marrow in 53.62%. Diffuse large B-cell lymphoma occurred in 50.72% of the cases. Stage IV lymphoma was found in 63.77% of all patients. Association between HIV and LNH was observed in 20.29% of the cases. Complete remission occurred in 47.82% of the patients, and 24,24% relapsed. The mortality rate was 47.82%, and 64.29% among the patients with HIV.

**Conclusion:** There was a higher prevalence in male patients with B-symptoms, high LDH and bone marrow involvement. Diffuse large B-cell lymphoma at stage IV was the most frequently found . Complete remission occurred in a large proportion of the cases.

## SUMÁRIO

AGRADECIMENTO.....	iii
RESUMO.....	iv
ABSTRACT.....	v
SUMÁRIO.....	vi
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	6
3. MÉTODO.....	7
4. RESULTADOS.....	12
5. DISCUSSÃO.....	19
6. CONCLUSÃO.....	25
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	26
NORMAS ADOTADAS.....	29
ANEXO 1 .....	30
ANEXO 2 .....	33

## 1. INTRODUÇÃO

Os linfomas constituem um grupo de neoplasias originárias do sistema linfopoiético. Os dois principais grupos de linfomas são a Doença de Hodgkin (DH) e o linfoma não Hodgkin (LNH). A identificação da célula de Reed-Sternberg há aproximadamente 100 anos, possibilitou definir a Doença de Hodgkin como sendo uma entidade distinta, enquanto outros linfomas foram incluídos sob o título de linfomas não Hodgkin.<sup>1</sup> Os LNH são os principais representantes das neoplasias linfóides e têm origem em células B, células T ou células natural killer (NK).

A estimativa de incidência de câncer para o ano 2006, no Brasil, foi de 472.050 casos novos.<sup>2</sup> Existe uma carência de registros e dados epidemiológicos sobre a incidência de linfoma não Hodgkin e outros tipos de câncer no Brasil, fato que levou o Ministério da Saúde a instituir em 1998 o sistema de Autorização de Procedimentos de Alto Custo em Oncologia (APAC), que tem possibilitado a tentativa de registros dessas neoplasias.<sup>3</sup>

Nos Estados Unidos, o LNH é a quinta causa mais comum de câncer, com uma estimativa de casos novos em 2006 de aproximadamente 58.870 pessoas.<sup>4</sup>

Um estudo realizado sobre o perfil dos pacientes atendidos no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário de Florianópolis, no período de 1994 a 1998, apresentou uma prevalência maior de linfoma não Hodgkin (21,1%) em comparação às outras neoplasias hematológicas atendidas e o quarto diagnóstico mais freqüente com 4,3% do total de pacientes.<sup>5</sup>

Durante as décadas de 70 e 80, a incidência de LNH aumentou em 3-4% anualmente. Os números de casos novos na década de 90 ainda apresentavam um aumento de 1-2% anualmente.<sup>4</sup> Parte desse aumento na incidência pode ser explicado pela maior exposição aos fatores de risco, tais como drogas imunossupressoras, solventes orgânicos e herbicidas<sup>6</sup> e agentes infecciosos (vírus da imunodeficiência humana (HIV) e da hepatite C, por exemplo);<sup>7,8</sup> pelo aumento da sobrevivência de pacientes com Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (AIDS)<sup>9, 10</sup> ou com outras doenças neoplásicas, e pelo aumento da expectativa de vida da população.

Estudos têm mostrado um aumento na incidência de LNH, principalmente de subtipos mais agressivos, nas últimas décadas.<sup>11,12</sup> Um estudo realizado pelo Surveillance, Epidemiology and Results (SEER), nos Estados Unidos, constatou uma taxa de incidência de



LNH entre homens com mais de 55 anos de idade no período de 1975 – 1979 de 45,2 por 100 mil homens, com um aumento para 84,5 casos por 100 mil homens no período de 2000 – 2004.<sup>12</sup>

Um estudo realizado em Tyrol,<sup>11</sup> na Áustria, analisando a epidemiologia de LNH, observou uma taxa de incidência constante entre os anos de 1991 e 2000, porém com um aumento significativo na incidência de linfoma de grandes células B difuso em homens e mulheres e diminuição do número de casos novos de mieloma múltiplo em mulheres e linfoma linfocítico de pequenas células B / leucemia linfocítica crônica em homens no mesmo período.

Dentre as complicações oncológicas associadas à infecção pelo HIV, o linfoma não Hodgkin é uma das neoplasias mais frequentes e definidoras de AIDS.<sup>9, 13</sup> Pacientes com AIDS apresentam um risco 60-100 vezes maior de desenvolver LNH do que a população geral. Com a introdução da terapia antiretroviral de alta atividade – highly active antiretroviral therapy (HAART) – em 1996, a morbidade e mortalidade dos pacientes com AIDS diminuiu significativamente, como resultado da redução da incidência de infecções oportunistas e cânceres definidores de AIDS.<sup>9, 14</sup> Em um estudo realizado na França, entre 1985 e 2000, observou-se um significativo aumento na proporção de LNH nesse período, comparado com as demais doenças definidoras de AIDS, mas o número de casos novos de LNH diminuiu durante a infecção pelo HIV após 1996.<sup>14</sup>

A classificação dos LNH tem sido, ao longo dos últimos trinta anos, motivo de controvérsia. Em 1982, um estudo chamado *Working Formulation* classificou os linfomas com base em aspectos puramente morfológicos, e fez uma correlação com a sobrevida e história natural destas doenças. Esta classificação foi utilizada até o início da década passada, quando passou a ser desaconselhada.<sup>15</sup>

Em 1994, um sistema de classificação incorporando informações morfológicas, imunológicas, genéticas e clínicas, denominada *Revised European-American Lymphoma* (REAL), foi desenvolvido para identificar subgrupos clinicopatológicos.<sup>1</sup> Esse sistema foi subsequentemente adotado pela Organização Mundial de Saúde (OMS), porém com algumas modificações, entre elas: considerar o linfoma linfoblástico e a leucemia linfoblástica a mesma doença com apresentações clínicas diferentes.<sup>15</sup>

A classificação da OMS divide os linfomas com base na origem a partir de células B ou T/NK e origem de células precursoras primitivas ou maduras “periféricas”.<sup>1</sup>

Os linfomas não Hodgkin representam um grupo de doenças heterogêneas, com comportamento biológico e prognóstico distintos. As neoplasias originárias de células da

linhagem dos linfócitos B, ou LNH – B, possuem uma incidência muito maior quando comparada às neoplasias de células T periféricas.<sup>15</sup> Um estudo realizado na Inglaterra demonstrou um total de 87% de fenótipo B e apenas 13% de fenótipo T na amostra estudada.<sup>16</sup>

No Brasil, um estudo realizado com 145 casos de LNH no Hospital Clementino Fraga Filho, da Universidade Federal do Rio de Janeiro, apresentou 74% de fenótipo B e 23% de fenótipo T na amostra estudada.<sup>15</sup>

Durante o seu ciclo de vida, as células B sofrem diversas transformações e, portanto, sucessivos estágios de maturação. Os tipos histológicos de LNH dependem da etapa da via de diferenciação em que a célula foi detida.<sup>17</sup> O linfoma de grandes células B difuso e o linfoma folicular são os de maior incidência entre os LNH – B<sup>11, 17</sup> e são derivados das células B presentes no centro germinativo do folículo linfático secundário.

Diversos estudos apontam que a incidência de linfoma não Hodgkin B aumenta com a idade,<sup>7,18</sup> sendo este um fator de pior prognóstico para a doença.<sup>10, 18, 19, 20</sup> Nos EUA, a média de idade na época do diagnóstico é de 60 anos, sendo que metade dos pacientes tem mais de 65 anos.<sup>4</sup>

A avaliação clínica inicial de pacientes com LNH inclui<sup>1, 21</sup> história completa e exame físico, radiografia de tórax, aspirado e biópsia de medula óssea, tomografia computadorizada de tórax, abdome e pelve, hemograma com contagem diferencial e testes bioquímicos de rotina, especialmente o nível de desidrogenase láctica - LDH.<sup>22, 23</sup> Alguns procedimentos especiais, tais como punção lombar, tomografia de crânio e biópsia percutânea do fígado, só são realizados se houver suspeita clínica de envolvimento local.<sup>19, 21</sup>

Nos pacientes com linfoma maligno, entre os parâmetros bioquímicos analisados, a desidrogenase láctica (LDH) representa uma enzima muito avaliada, e seu nível sérico é considerado muito importante na determinação da extensão da doença no LNH.<sup>23</sup>

A manifestação clínica mais freqüentemente relatada pelo paciente com LNH é a adenomegalia periférica. No entanto, são os chamados “sintomas B” (febre > 38° C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses) que possuem relação com pior prognóstico na doença.<sup>19</sup> Outros sinais e sintomas inespecíficos ou característicos dos diferentes tipos histológicos também podem estar presentes.

O LNH pode atingir os linfonodos e outros órgãos linfóides, como o baço, o timo, as amígdalas e o tecido linfóide associado à mucosa gastrointestinal, respiratória e urinária. O acometimento extranodal,<sup>24</sup> entre eles o do trato gastrointestinal e da medula óssea, também representam um fator de pior prognóstico do linfoma não Hodgkin. Aproximadamente um

terço dos LNH começam em outros tecidos que não os linfonodos, baço, anel de Waldeyer e o timo, e são referentes aos LNH primariamente extranodais.<sup>24</sup> No estudo com 1575 casos de LGCBD, realizado na Dinamarca,<sup>24</sup> aproximadamente 60% dos casos eram nodais e 40% apresentavam doença extranodal. Neste estudo, comparando apresentação nodal e extranodal, observou-se que pacientes com doença nodal eram mais idosos e tinham pior *performace status* do que os casos nodais, porém tinham crescimento tumoral menor.

O sistema de estadiamento de doenças malignas deve cumprir pelo menos quatro objetivos: 1 – estabelecer informações prognósticas, 2 – auxiliar na escolha do tratamento, 3 – permitir comparações entre os resultados terapêuticos, e 4 – comunicar a extensão da doença.<sup>25</sup> O estadiamento clínico de Ann Harbor, inicialmente desenvolvido para a Doença de Hodgkin, mas também aplicado para a LNH, baseia-se no comprometimento linfonodal e de outros órgão linfóides e acometimento extranodal, sendo representados por estádio de I a IV; e pela presença de sintomas B que confere o sufixo “B” ao estágio determinado.<sup>1, 25</sup>

O *International Prognostic Index* (IPI) representa o agrupamento de fatores comprovadamente de mau prognóstico nos LNH agressivos: idade > 60 anos, nível sérico desidrogenase láctica (LDH) elevada, *Performace Status* > 2, estágio clínico de Ann Harbor III ou IV e acometimento extranodal > 1.<sup>26</sup> O *Performace Status*, definido de acordo com o Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG), representa uma estimativa do “estado geral” do paciente oncológico, cuja pontuação é assim definida: 0 – paciente assintomático; 1 – sintomático, ambulatorial; 2 – sintomático, menos de 50% do tempo acamado; 3 – sintomático, mais de 50% do tempo acamado; 4 – acamado o tempo todo.

De acordo com a nova proposta da OMS, a leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de pequenas células B são classificados como a mesma doença, no entanto apresentam características prognósticas distintas daquelas apresentadas por outros LNH – B. O estadiamento (de RAI ou BINET) utiliza como elementos a presença, ou não, de: linfadenopatia, hepato-esplenomegalia, anemia e plaquetopenia.<sup>27</sup>

A confirmação do diagnóstico de LNH é dada pela biópsia de linfonodo ou órgão acometido, que associada à análise patológica, estudo de imunofenotipagem, imunohistoquímica, análise molecular e citogenética, auxilia na definição do tipo histológico, dada a variabilidade de grupos biologicamente distintos de LNH.<sup>1</sup>

A resposta terapêutica ao tratamento empregado (quimioterapia e/ou radioterapia e/ou cirurgia) no LNH é avaliada pela redução da massa tumoral associada a critérios clínicos, radiológicos e histológicos.<sup>1</sup>

Em todo o mundo, diversos estudos são realizados no intuito de se aprimorar as modalidades terapêuticas do LNH e, conseqüentemente, aumentar a sobrevida desses pacientes. Contudo, no Brasil, o número de óbitos registrados por LNH em 2003 foi de 3.177 casos, superior aos anos 2000 e 1996, que foram de 2.772 e 2.253 respectivamente.<sup>28</sup>

Nos EUA, a estimativa do número de óbitos por linfoma não Hodgkin para o ano 2006 foi de 18.840 mortes. Vale lembrar que as maiores taxas de incidência encontram-se em regiões desenvolvidas, como América do Norte e Europa.<sup>4, 7</sup>

Este estudo propõe-se a detectar as características dos casos de linfoma não Hodgkin de células B maduras atendidos no Hospital Universitário de Florianópolis, descrevendo as variáveis sócio-demográficas, manifestações clínicas iniciais relacionadas ao prognóstico e subtipos histológicos, bem como a resposta terapêutica e a mortalidade dos pacientes portadores da doença.

## **2. OBJETIVO**

### **2.1 Objetivo geral**

Descrever o perfil dos pacientes com o diagnóstico de linfoma não Hodgkin atendidos no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC), no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

### **2.2 Objetivos específicos**

Detectar as características dos pacientes com linfoma não Hodgkin de células B maduras, exceto o linfoma linfocítico de pequenas células B, na população atendida no Hospital Universitário, descrevendo as variáveis sócio-demográficas, manifestações clínicas no momento do diagnóstico e subtipos histológicos, bem como a resposta terapêutica e a mortalidade dos pacientes portadores da doença.

### 3. MÉTODO

Esta pesquisa foi um estudo observacional, descritivo e transversal, realizado no Hospital Universitário da Universidade Federal de Santa Catarina (HU-UFSC).

O estudo foi delineado de acordo com as Diretrizes e Normas Regulamentadoras de Pesquisas Envolvendo Seres Humanos<sup>29</sup> e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa com Seres Humanos da Universidade Federal de Santa Catarina sob protocolo número 224/2006 (**Anexo 1**).

#### 3.1 População de estudo

A população de estudo constitui-se de todos os casos de Linfoma não Hodgkin com diagnóstico estabelecido por exame patológico e/ou imunofenotipagem, atendidos no ambulatório e enfermaria do Hospital Universitário de Florianópolis, no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

##### **Critérios de inclusão:**

- Todos os casos com diagnóstico de Linfoma não Hodgkin em adultos com idade igual ou superior a 15 anos, no momento do diagnóstico, que acessaram por livre demanda ou por encaminhamento médico o HU no período de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

##### **Critérios de exclusão**

- Paciente com LNH que acessou o HU para realizar uma modalidade terapêutica específica, sem que o diagnóstico ou o acompanhamento médico do linfoma tenha sido realizado pelo serviço deste hospital;
- Pacientes com diagnóstico de LNH de células B precursoras (LNH linfoblástico) ou células B maduras do tipo linfoma linfocítico de pequenas células B/LLC, por se tratarem de entidades com características prognósticas e terapêuticas individualizadas.

### Definição da amostra

- Na presente pesquisa foram registrados 79 casos de Linfoma não Hodgkin de células B maduras, atendidos no HU-UFSC no período de 1º de janeiro de 1998 a 31 de dezembro de 2005. Destes, 10 casos foram excluídos do estudo por representarem pacientes com LNH que acessaram o HU para realizar uma modalidade terapêutica específica, sem que o diagnóstico ou o acompanhamento médico do linfoma tenha sido realizado pelo serviço deste hospital. Sendo assim, a amostra foi constituída por 69 casos.

### 3.2 Procedimentos

A coleta de dados foi realizada pelo pesquisador no período de agosto a outubro de 2006 nos prontuários do Serviço de Arquivo Médico e Estatística (SAME) e/ou nas fichas de Autorização para Procedimento de Alto Risco (APAC) no serviço de quimioterapia do HU, através de fichas de coleta de dados previamente elaboradas. (**Anexo 2**)

As seguintes variáveis foram utilizadas neste estudo:

- Idade em anos: pela data de nascimento e data de diagnóstico de LNH;
- Procedência: conforme as mesorregiões de Santa Catarina estabelecidas pelo IBGE;
- Sexo;
- Raça<sup>\*</sup>: serão aqui classificados como caucasianos ou não-caucasianos;
- Profissão;
- Presença de sintomas “B”;
- Nível sérico de LDH;
- Acometimento de sítios extranodais;
- Envolvimento do sistema nervoso central ou da medula óssea;
- Presença de doença mediastinal;
- Presença de doença Bulky;
- Associação com o vírus da imunodeficiência humana (HIV);
- Estadiamento clínico de Ann Harbor;

---

<sup>\*</sup> Nesta pesquisa, o conceito de raça refere-se ao reconhecimento étnico presente nos prontuários.

- Tipo histológico de linfoma não Hodgkin<sup>30</sup> obtido por laudo de anatomo-patológico, imunofenotipagem ou imunohistoquímica;
- Resposta terapêutica;
- Mortalidade.

### 3.3 Definições e categorização de algumas variáveis

Tipo histológico de linfoma não Hodgkin ao diagnóstico, segundo a classificação de neoplasias linfóides de células B da Organização Mundial da Saúde<sup>30</sup> (OMS):

Neoplasias de células B precursoras:

- Leucemia/ linfoma linfoblástico de células B precursoras (leucemia linfoblástica aguda de células B precursoras);

Neoplasias de células B maduras:

- Leucemia linfocítica crônica/ linfoma linfocítico de pequenas células B;
- Linfoma linfoplasmocítico;
- Linfoma de células B da zona marginal esplênica;
- Linfoma de células B da zona marginal extranodal de tipo MALT;
- Linfoma folicular;
- Linfoma de células do manto;
- Linfoma de grandes células B difuso;
- Linfoma de grandes células B mediastinal;
- Linfoma Burkitt.

Estadiamento clínico de Ann Harbor:<sup>1</sup>

- Estágio I: comprometimento de uma única região linfonodal ou um único sítio extranodal;
- Estágio II: comprometimento de duas ou mais regiões linfonodais ou sítio extranodal localizado, do mesmo lado do diafragma (acima ou abaixo);
- Estágio III: comprometimento de regiões linfonodais dos dois lados do diafragma, incluindo por vezes um sítio extranodal localizado ou o baço;



- Estágio IV: comprometimento difuso ou disseminado de um ou mais sítios extranodais (fígado, medula óssea, pulmão...).

#### Sintomas “B”:<sup>1</sup>

- Febre > 38° C;
- Sudorese noturna;
- Perda ponderal superior a 10% em 6 meses;
- A presença de sintomas “B” confere o sufixo “B” ao estágio determinado; a ausência confere o sufixo “A”.

#### Sítios extranodais

- .Utilizou-se como parâmetro neste estudo doença extranodal em mais de um sítio, pois é este o critério utilizado como fator adverso no Índice de Prognóstico Internacional (IPI).<sup>26</sup>

#### Doença Bulky:<sup>1</sup>

- Definido como uma massa tumoral superior a 7 cm de diâmetro ou ocupando mais do que um terço do mediastino.

#### Resposta terapêutica:<sup>31</sup>

- Remissão completa: definida como a ausência de doença detectável com base em critérios clínicos, radiológicos e histológico, mantida por no mínimo quatro semanas;
- Remissão parcial: redução > 50% do volume do tumor, medida por duas dimensões ao mesmo tempo;
- Doença refratária: definida com a redução de <50% no volume do tumor, ou uma completa falta de resposta à terapêutica, ou evidência de crescimento do tumor durante dois ciclos terapêuticos seguidos;
- Recidiva: reaparecimento da doença, segundo critérios clínicos, radiológicos ou histológicos, após remissão completa;

### **3.4. Análise estatística**

Os dados foram inseridos no programa EpiData 3.1 e analisados pelas frequências das variáveis no programa EpiData Analysis V1.1.

#### 4. RESULTADOS

A amostra foi constituída de 69 casos, desses 65 (94,2%) pacientes eram caucasianos e 41 (59,42%) pacientes eram do sexo masculino. (**Tabela 1**)

A média de idade ao diagnóstico foi de 51,7 anos (desvio padrão  $\pm 2,05$ ), variando entre 15 e 79 anos. Na época do diagnóstico, 26 (37,6%) pacientes tinham 60 anos ou mais e 15 (21,7%) pacientes tinham 35 anos ou menos.

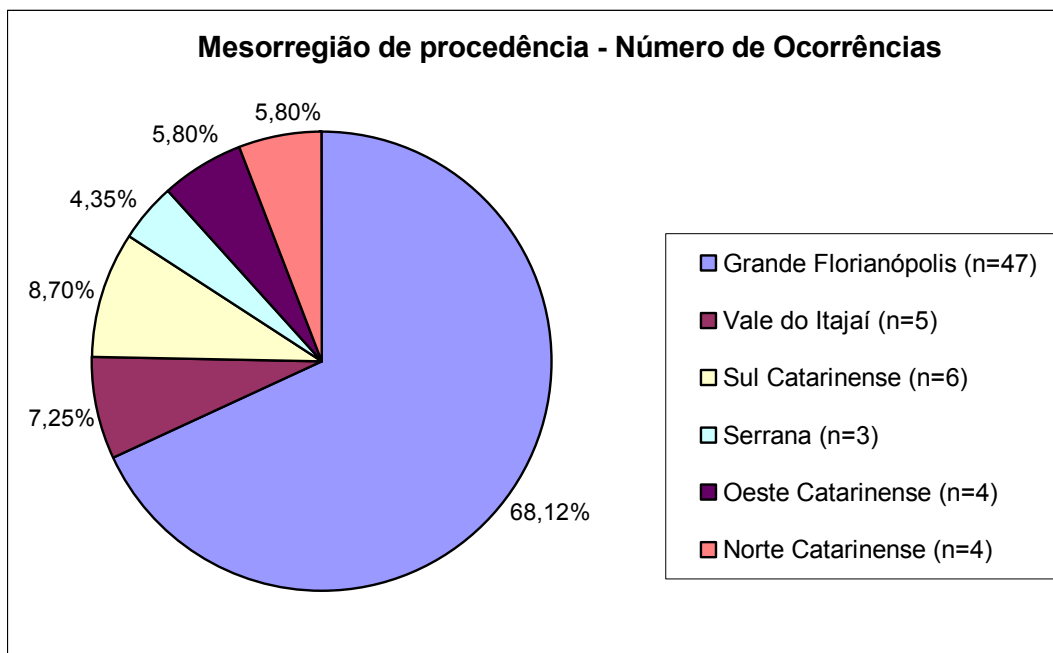
Em relação à profissão, 12 (17,3%) pacientes eram agricultores, sendo esta a profissão mais prevalente entre os 69 pacientes.

**Tabela 1** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo o sexo.

<b>Sexo</b>	<b>n</b>
Masculino	41
Feminino	28
<b>Total</b>	<b>69</b>

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

Na distribuição dos pacientes com LNH – B segundo a mesorregião de procedência (**Figura 1**), observou-se que 68,12% (47) casos pertenciam à Grande Florianópolis.



Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

**Figura 1** - Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo a mesorregião de procedência.

As características clínicas iniciais dos pacientes estão presentes na **Tabela 2**. Segundo os dados, 37 (53,62%) casos apresentaram sintomas B e 34 (49,28%) pacientes apresentaram níveis de LDH elevado. O acometimento de mais de um sítio extranodal ocorreu em 15 (21,74%) pacientes. Em 41 (59,42%) casos houve apenas doença nodal e 10 (14,49%) pacientes apresentaram doença extranodal primária, cujos sítios envolvidos foram 3 casos de estômago e tireóide e 2 casos de intestino delgado e osso.

O envolvimento do SNC foi observado em 1 (1,45%) paciente e o envolvimento da medula óssea esteve presente em 37 (53,62%) casos. A presença de doença mediastinal foi contatada em 3 (4,35%) casos e a presença de doença Bulky foi observada em 17 (24,64%) casos.

**Tabela 2** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo as características clínicas: (n= 69)

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sintomas B†</b>		
Sim	37	53,62
Não	30	43,48
Não informado	2	2,90
<b>LDH elevado‡</b>		
Sim	34	49,28
Não	28	40,58
Não informado	7	10,14
<b>Sítio extranodal &gt; 1</b>		
Sim	15	21,74
Não	41	59,42
Primário§	10	14,49
Não informado	3	4,35
<b>Envolvimento do SNC</b>		
Sim	1	1,45
Não	68	98,55
<b>Envolvimento da medula óssea</b>		
Sim	37	53,62
Não	30	43,48
Não informado	2	2,90
<b>Doença mediastinal</b>		
Sim	3	4,35
Não	66	95,65
<b>Doença Bulky  </b>		
Sim	17	24,64
Não	50	72,46
Não informado	2	2,90

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

\* cum %: porcentagem acumulada.

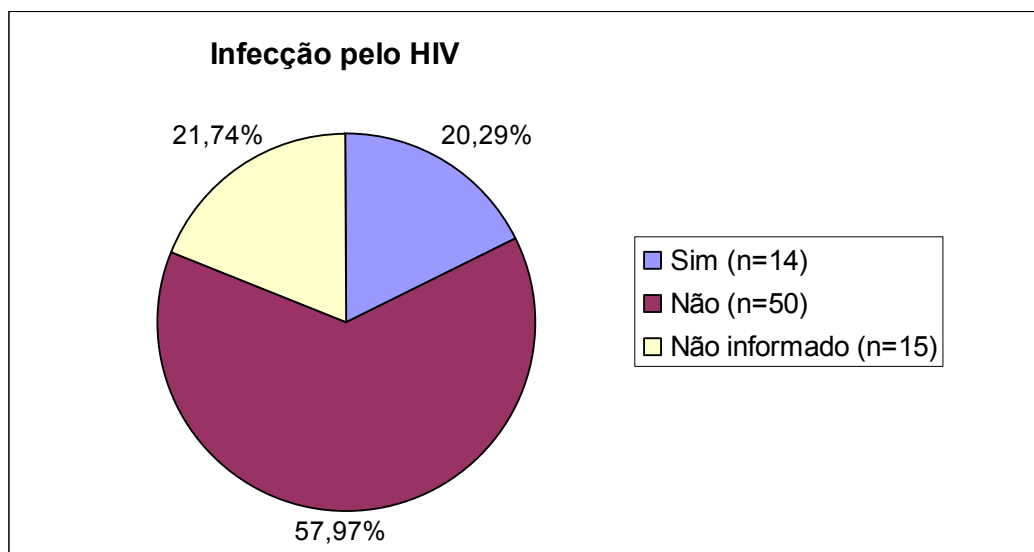
† sintomas B: febre > 38° C, sudorese noturna, perda ponderal superior a 10% nos últimos 6 meses.

‡ LDH elevado: o valor de referência para o nível de LDH foi variável ao longo dos anos referentes ao estudo, foram considerados elevados ou não de acordo com a referência usada em cada exame.

§sítio extranodal primário: ocorre acometimento de um órgão extranodal sem que um órgão nodal ou linfonodos tenham sido acometidos.

|| doença Bulky: uma massa tumoral superior a 7 cm de diâmetro ou ocupando mais do que um terço do mediastino.

Com relação à infecção pelo HIV (**Figura 2**), 14 (20,29%) pacientes eram infectados, 50 (57,97%) casos apresentaram sorologia negativa e em 15 (21,74%) casos não foi informado. Segundo o estadiamento clínico de Ann Harbor (**Tabela 3**), 44 (63,77%) pacientes pertenciam ao estadio IV. A resposta completa ocorreu em 72,72% (8) dos pacientes em estadio I e 45,45% (20) dos pacientes em estadio IV. Os pacientes com estadio II e III tiveram maior mortalidade, 100% e 62,5% respectivamente.



Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

**Figura 2** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo a infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida (HIV).

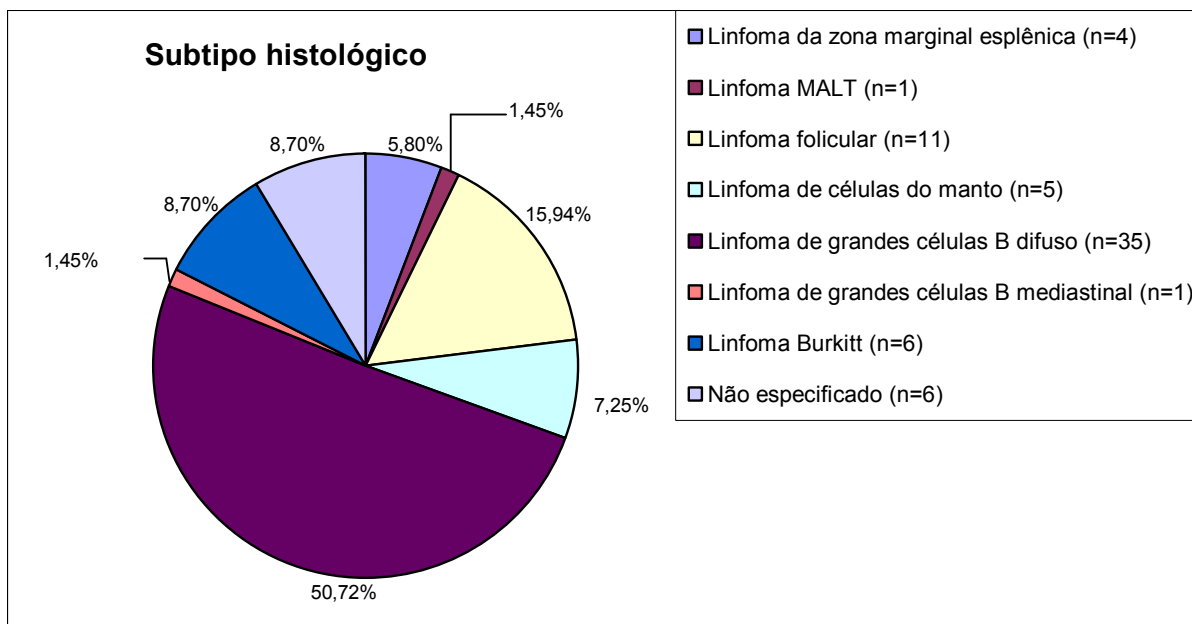
**Tabela 3** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo o estadiamento clínico de Ann Harbor.

Estadio clínico	n	%
I	11	15,94
Resposta completa	8 (11)	72,72
Óbito	1(11)	9,09
II	4	5,80
Resposta completa	1(4)	25
Óbito	4(4)	100
III	8	11,60
Resposta completa	3(8)	37,5
Óbito	5(8)	62,5
IV	44	63,77
Resposta completa	20(44)	45,45
Óbito	22(44)	50
Não informado	2	2,90
Resposta completa	1(2)	50
Óbito	1(2)	50
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

Segundo o tipo histológico, 50,72% (35) dos pacientes apresentavam o linfoma de grandes células B difuso (LGCBDB), 15,94% (11) apresentavam o linfoma folicular, 7,25% (5)

o linfoma de células do manto e 8,70% (6) o linfoma Burkitt. (**Tabela 3**) Entre os pacientes com LGCBD, 40% (14) atingiram a resposta completa e 42,85% (15) foram a óbito; entre os pacientes com linfoma folicular, 72,72% (8) tiveram resposta completa e 36,36% (4) foram a óbito.



Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

**Figura 3** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo o subtipo histológico.

De acordo com a resposta terapêutica, 47,83% (33) dos pacientes apresentaram resposta completa, dos quais 18,18% (6) foram a óbito. Todos os 20 (28,99%) pacientes que não tiveram resposta ao tratamento foram a óbito. (**Tabela 4**)

Dos 33 pacientes que tiveram resposta completa, 2 (6,06%) apresentaram recidiva entre 6 meses e um ano, enquanto 6 (18,18%) casos recidivaram após um ano. Dos 33 óbitos ocorridos, 17 (42,42%) ocorreram entre um mês e um ano (**Tabela 5**). Excluindo os pacientes infectados pelo HIV, a mortalidade foi de 43,63%.

**Tabela 4** – Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo a resposta terapêutica e mortalidade.

<b>Resposta terapêutica e mortalidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Resposta completa	33	47,83
Óbito	6 (33)	18,18
Resposta parcial	7	10,14
Óbito	5(7)	71,42
Sem resposta	20	28,99
Óbito	20(20)	100,0
Não informado	9	13,04
Óbito	1(9)	11,11
<b>Total</b>	<b>69</b>	<b>100,0</b>

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

**Tabela 5** - Distribuição dos pacientes com LNH – B segundo a mortalidade. (n= 33)

<b>Mortalidade</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
Óbito menos de 1 mês após diagnóstico	5	15,15
Óbito entre 1 mês e 1 ano	17	51,51
Óbito mais de 1 ano	11	33,34
<b>Total</b>	<b>33</b>	<b>100,0</b>

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

Considerando apenas pacientes com LNH – B associado à infecção pelo HIV, a idade média ao diagnóstico foi de 36,5 anos (24 – 51 anos) e 78,57% (11) pacientes eram do sexo masculino. De acordo com o subtipo histológico, o linfoma de grandes células B difuso foi o mais freqüente, 7 (50,0%) casos, seguido pelo linfoma de Burkitt, 5 (35,71%) casos (**Tabela 6**)

Entre os pacientes com LNH-B associado à infecção pelo HIV, a resposta completa ocorreu em 64,28% (9) dos pacientes e a mortalidade foi de 64,28% (9) dos casos, destes 4 morreram menos de um mês após diagnóstico e 5 entre um mês e um ano. (**Tabela 7**)



**Tabela 6** – Características dos pacientes com LNH – B e infecção pelo HIV. (n= 14)

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Sexo</b>		
Masculino	11	78,57
Feminino	3	21,43
<b>Subtipo histológico</b>		
Linfoma de grandes células B difuso	7	50,0
Linfoma Burkitt	5	35,71
Não especificado	2	14,29

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

\* cum %: porcentagem acumulada.

**Tabela 7** – Distribuição dos pacientes com LNH – B e infecção pelo HIV segundo a resposta terapêutica e mortalidade. (n= 14)

<b>Características</b>	<b>n</b>	<b>%</b>
<b>Resposta terapêutica</b>		
Resposta completa	9	64,28
Sem resposta	5	35,72
<b>Mortalidade</b>		
Óbito menos de 1 mês após diagnóstico	4	28,58
Óbito entre 1 mês e 1 ano†	5	35,71

Fonte: SAME/APAC/HU, de janeiro de 1998 a dezembro de 2005.

\* cum %: porcentagem acumulada.

† todos os óbitos ocorrem até 6 meses após o diagnóstico.

## 5. DISCUSSÃO

Um estudo realizado em São Paulo, envolvendo 113 pacientes com LNH, constatou que 76% eram da raça branca, 31% eram da raça negra e menos de 2% eram da raça amarela.<sup>19</sup> No presente estudo observou-se que 94,2% (65) dos pacientes eram da raça caucasiana. A maior ocorrência de LNH – B em pacientes da raça caucasiana nesta pesquisa, em relação ao estudo realizado em São Paulo, pode ser reflexo da etnia da nossa população.

Em um estudo retrospectivo realizado na Turquia, onde se revisou a história clínica de 470 pacientes com LNH diagnosticados entre 1973 e 1990, observou-se que 302 (64,3%) eram homens e 168 (35,7%) eram mulheres.<sup>32</sup> No Brasil, no estudo realizado em São Paulo, 55,8% dos pacientes com LNH eram do sexo masculino e 40,2% do sexo feminino.<sup>19</sup> Em relação à análise do sexo nesta pesquisa, constatou-se que 41 (59,42%) pacientes pertenciam ao sexo masculino e 28 (40,58%) ao feminino, concordando com a literatura consultada.

No estudo realizado na Turquia,<sup>32</sup> a idade dos pacientes diagnosticados com LNH variou de 16 a 85 anos, com uma idade média de 44 anos. Em outro estudo, com 1575 casos de linfoma de grandes células B difuso (LGCBd), na Dinamarca, a idade média dos pacientes na época do diagnóstico foi de 65 anos.<sup>24</sup> Entre 1999 e 2003, no estudo realizado em Campinas – SP, observou-se uma idade média de 58 anos (17-85 anos).<sup>33</sup> No presente estudo, os pacientes apresentam uma idade média na época do diagnóstico de 51,7 anos, sendo que a idade variou de 15 a 79 anos, concordando com a literatura.

Em um estudo com 460 pacientes com LGCBd, entre 1986 e 1998, constatou-se que 140 (30%) pacientes tinham 70 anos ou mais. Analisando apenas esses pacientes com 70 anos ou mais observou-se que a resposta completa, usando o protocolo CHOP, foi alcançada em 86% dos pacientes com estágio I-II, comparado com 30% na doença avançada.<sup>20</sup> No presente estudo, observou-se um total de 26 (37,6%) pacientes com idade igual ou superior a 60 anos.

A exposição ocupacional aos pesticidas e solventes orgânicos é descrita na literatura como um fator de risco para o linfoma não Hodgkin, sendo assim, algumas profissões podem estar associadas ao risco aumentado para LNH, entre elas os agricultores.<sup>7, 34, 35</sup> Um estudo realizado na Austrália,<sup>6</sup> constatou um aumento no risco de LNH com exposição a altos níveis de pesticidas, mas nenhuma evidência quando a exposição era com níveis mais baixos de pesticidas. Nesse estudo, a exposição substancial a qualquer pesticida foi associada com aumento do risco de LNH e a análise dos subtipos de LNH sugere que o linfoma folicular é

mais envolvido. Na presente pesquisa, a profissão mais freqüente entre os paciente com LNH foi a de agricultor, 12 (17,3%) casos.

Considerando-se a procedência geográfica dos pacientes estudados, observou-se um grande predomínio da mesorregião da Grande Florianópolis (68,12%). A baixa participação das demais mesorregiões do estado pode ser explicada pelo fato do serviço de hematologia do Hospital Universitário de Florianópolis não ser referência para o encaminhamento de pacientes com câncer.

O estudo realizado na Turquia<sup>32</sup> revelou que a presença de sintomas B ocorreu em 46,4% dos casos e destes, o sintoma mais comum foi a perda de peso. Em outra pesquisa realizada em São Paulo,<sup>36</sup> envolvendo 111 pacientes com LGCBD, com idade entre 16 e 60 anos, observou-se a presença de sintomas B em 71 (64%) casos. Dos 69 pacientes analisados nesta pesquisa, 53,62% (37) apresentavam sintomas B, concordando com a literatura.

Moller et al<sup>24</sup> e Neto et al<sup>36</sup> observaram em seus estudos, envolvendo pacientes com LGCBD, que 48% e 60,4% dos casos apresentavam níveis elevados de LDH respectivamente. No estudo realizado por Neto et al, o aumento do LDH foi fator de mau prognóstico independente dos outros parâmetros do IPI.<sup>36</sup> No presente estudo, observou-se que 34 (49,28%) pacientes apresentavam níveis de LDH elevados.

No estudo realizado na Turquia<sup>32</sup> demonstrou-se que 40,9% dos casos tinham sítios extranodais, sendo os mais freqüentes, o intestino delgado, estômago, medula óssea, osso e pele, com 58%, 40%, 20%, 13% e 13% respectivamente. Em relação a análise dos sítios extranodais, o presente estudo constatou que 25 (36,23%) casos apresentavam doença extranodal em mais de um sítio e 10 (14,49%) casos apresentavam doença extranodal primária

No estudo realizado por Barista et al,<sup>32</sup> foi descrito que dos 192 sítios extranodais envolvidos, 12 (6,3%) eram localizados no SNC. Em outro estudo realizado em São Paulo,<sup>19</sup> 9,3% dos casos apresentaram envolvimento do SNC. Dos 69 casos analisados nesta pesquisa, apenas 1 (1,45%) caso foi confirmado com envolvimento do SNC, e o paciente apresentava LGCBD.

Muitos estudos,<sup>19, 24, 32</sup> relatam que a infiltração da medula óssea pelo LNH confere menor sobrevida para o paciente. Estudos realizados na Dinamarca<sup>24</sup> e em São Paulo,<sup>36</sup> demonstraram o envolvimento da medula óssea em 10,7% e 13% dos casos analisados respectivamente. Outro estudo realizado na Turquia,<sup>32</sup> a infiltração da medula óssea foi detectada em 25,8% dos pacientes com aspirado de medula óssea e houve aumento para 32,2% no grupo em que foi realizada biópsia de medula óssea. No presente estudo, 37

(53,62%) casos apresentavam medula óssea infiltrada no momento do diagnóstico. Esse maior número de casos com envolvimento da medula óssea pode estar associado à dificuldade de acesso ao serviço público da saúde e conseqüentemente ao diagnóstico numa fase mais avançada da doença.

No estudo realizado por Cecyn et al,<sup>19</sup> a presença de doença mediastinal e de doença Bulky foram observadas pelo examinador em 31,8% e 46,9% dos casos respectivamente. Neste caso, foi considerado doença Bulky uma massa com mais de 10cm de diâmetro, ou ocupando mais de um terço do mediastino. Em outro estudo realizado em São Paulo,<sup>36</sup> constatou-se que 55% dos pacientes apresentavam doença Bulky, neste caso considerou doença Bulky, massa tumoral superior a 7cm. Dos 69 pacientes avaliados nesta pesquisa, apenas 3 (4,35%) casos foram considerados com doença mediastinal e 17 (24,64%) com doença Bulky.

Em um estudo<sup>32</sup> realizado com 401 pacientes com LGCBD, 93 (23,1%) pacientes encontravam-se no estadio I, 100 (24,9%) pacientes estavam no estadio II, 58 (14,4%) pacientes estavam no estadio III e 150 (37,6%) pacientes encontravam-se no estadio IV. Este estudo demonstrou uma relação inversa entre estádios avançados e sobrevida, estatisticamente significativo. No Brasil, um estudo<sup>36</sup> com 111 casos de LNH, constatou que 59 (53,2%) pacientes estavam no estadio I ou II e 52 (46,8%) pacientes apresentavam-se no estadio III ou IV.

Nesta pesquisa observou-se que 44 (63,77%) pacientes estavam no estadio IV. O grande número de casos no estadio IV, correspondendo sozinho a mais de 60% da amostra analisada, parece estar relacionado à dificuldade de acesso a saúde pública e ao diagnóstico tardio desses pacientes.

Mitterlechner et al<sup>11</sup> estudou a incidência de LNH em Tyrol, e constatou que entre os casos de LNH – B os subtipos histológicos mais freqüentes foram: 51 casos de linfoma de células B extranodal do tipo MALT, 123 casos de linfoma folicular, 261 casos de LGCBD. Costa et al,<sup>36</sup> demonstrou em sua série 40 casos de LGCBD, 15 de linfoma folicular, 5 de linfoma de células do manto e 4 de linfoma de Burkitt.

No presente estudo, o subtipo histológico mais comum foi o LGCBD, que ocorreu em 35 casos, seguido pelo linfoma folicular com 11 casos, linfoma de Burkitt com 6 casos. O predomínio de LGCBD e folicular encontrados nesta casuística está de acordo com a literatura.<sup>11, 36</sup> O terceiro subtipo mais freqüente foi o linfoma de Burkitt, isto pode ser explicado pelo fato de que pacientes com infecção pelo HIV fazem parte do estudo e nesses casos o linfoma de Burkitt é o segundo mais comum, conforme a literatura.<sup>13</sup> Dos 6 casos de

linfoma de Burkitt diagnosticados nesse estudo, 5 ocorreram em pacientes com infecção pelo HIV.

Hallack Neto et al,<sup>36</sup> em um estudo envolvendo pacientes com LGCBD, observou uma taxa de resposta completa após o tratamento de 73% dos casos analisados e 27% dos pacientes foram resistentes primários. Neste estudo, constatou-se que a variável com maior impacto para a sobrevida global foi a obtenção de resposta completa com o primeiro tratamento, e esse dado foi estatisticamente significativo.

Outro estudo, realizado na Alemanha,<sup>20</sup> abrangendo pacientes com LNH – B agressivo e idade avançada, observou que a resposta terapêutica após quimioterapia foi completa em 54% dos pacientes e parcial em 25% dos casos. Doença progressiva foi documentada em 12%. A resposta completa foi alcançada em 100% dos pacientes em estadios I, 73% em estadios II, 44% em estadios III e 22% em estadios IV, demonstrando que o estadio avançado está relacionado com menor taxa de resposta completa. Em outra pesquisa<sup>32</sup> envolvendo todos os subtipos de LNH, a resposta completa após quimioterapia de primeira linha foi obtida em 53,3% dos pacientes.

Dos 69 pacientes analisados nesta casuística, 33 (47,83%) casos obtiveram resposta completa, 7 (10,14%) tiveram resposta parcial e 20 (28,99%) foram resistentes primários. A menor taxa de resposta completa comparada com a literatura<sup>20, 32, 36</sup> pode estar relacionada ao maior número de pacientes em estadio IV observado nesta amostra. Além disso, observou-se que os estadios II e III atingiram a menor taxa de resposta completa, 25% e 37,5% respectivamente, bem como a maior mortalidade, 100% e 62,5% respectivamente, o pequeno número de pacientes nestes estadios pode ter contribuído para esses resultados.

Comparando os pacientes com LGCBD e folicular no presente estudo, constatou-se uma taxa de resposta completa de 40% e 72,72% respectivamente, e uma mortalidade de 42,85% e 36,36% respectivamente. Estes dados estão de acordo com a característica mais agressiva do LGCBD e mais indolente do linfoma folicular.<sup>1</sup>

Hallack Neto et al,<sup>36</sup> em sua análise também constatou que dos 81 pacientes que obtiveram resposta completa, 26 (32%) recidivaram, a maioria dos quais, com IPI alto e intermediário alto. Além disso, a sobrevida livre de doença (SLD) foi de 59% em 5 anos. Barista et al,<sup>32</sup> constatou em seu estudo que a sobrevida livre de doença em 5 anos foi de 43,2% dos pacientes que seguiram o protocolo quimioterapia CHOP. Com relação aos dados obtidos na presente amostra, 2 (6,06%) pacientes apresentaram recidiva entre 6 meses e um ano e recidiva após um ano foi observada em 6 (18,18%) casos.

Sonnen et al,<sup>20</sup> em seu estudo na Alemanha, constatou uma sobrevida total em 5 anos de 41% dos pacientes. Em outro estudo<sup>16</sup> envolvendo 181 casos de LNH, o total de pacientes que foram a óbito em até um mês após o diagnóstico foi de 17,6% dos casos. No presente estudo, 47,82% (33) dos pacientes foram a óbito, dos quais 15,15% (5) em menos de um mês após diagnóstico, 51,51% (17) ocorreram entre um mês e um ano, e 33,34% (11) ocorreram após um ano do diagnóstico. Considerando a resposta terapêutica e a mortalidade, entre os pacientes com resposta completa, a mortalidade foi de 18,18%, com resposta parcial foi de 71,42% e sem resposta foi de 100%.

Entre as características clínicas dos pacientes com AIDS relacionada ao LNH, Robotin et al,<sup>37</sup> analisando 300 pacientes em Sidney, Austrália, observou que a idade média dos pacientes foi de 39 anos (23-79) e relação entre homens e mulheres, 49:1. Em outro estudo realizado em São Paulo<sup>13</sup> envolvendo 25 pacientes com LNH associado a AIDS, constatou a média de idade de 39 anos e o sexo masculino representou 80% dos pacientes analisados. Entretanto, no estudo realizado na Espanha,<sup>10</sup> dos 17 pacientes diagnosticados após 1996, ou seja, que receberam terapia antiretroviral, 7 (41%) eram mulheres. Os autores consideraram esse resultado como consequência das mudanças na epidemiologia da infecção pelo HIV, nos últimos anos na Espanha.

Dos 69 pacientes incluídos essa pesquisa, 14 (20,29%) tiveram sorologia positiva para HIV. Entre os pacientes com AIDS relacionada ao LNH neste estudo, a idade média, no momento do diagnóstico de LNH, foi de 36,5 anos (24 – 51) e houve predomínio do sexo masculino, 11 (78,57%) casos. Esses resultados estão de acordo com aqueles relatados na literatura.<sup>13, 37</sup>

Pereira et al<sup>13</sup> constatou que o tipo histológico mais freqüente em seu estudo foi o LGCBD, que ocorreu em 13 (52%) casos, seguido pelo linfoma de Burkitt, 7 (28%) casos. Em outro estudo,<sup>37</sup> dos 300 pacientes analisados, 179 (75%) apresentaram LGCBD e 38 (16%) tinham linfoma de Burkitt. No presente estudo, o subtipo histológico mais freqüente foi o de LGCBD, com 50% (7) dos casos, seguido pelo linfoma de Burkitt, com 35,71% (5) dos casos. Esses dados estão de acordo com a literatura consultada.<sup>10, 13</sup>

Analisando 322 pacientes com AIDS relacionada ao LNH, tratados com intenção curativa, um estudo demonstrou que o tempo de sobrevida dos pacientes com LGCBD foi de 43,2 meses, comparado com 5,7 meses nos pacientes com linfoma de Burkitt.<sup>38</sup> Outro estudo realizado<sup>8</sup> comparando os fatores prognósticos do LGCBD relacionados ao HIV, antes e depois da era HAART, mostrou que durante a terapia antiretroviral, as características

específicas relacionadas ao linfoma, como o subtipo histológico e o IPI, são considerações mais importantes no manejo desses pacientes, do que as características relacionadas ao HIV.

Em um estudo realizado em São Paulo,<sup>13</sup> dos 25 pacientes com LNH e HIV analisados, 13 (52%) apresentaram resposta completa, 2 (8%) tiveram resposta parcial e 10 (40%) apresentaram progressão ou falha terapêutica. A taxa de sobrevida livre de doença em três anos foi de 54%, e a taxa de sobrevida global estimada em três anos foi de 42%. Em outro estudo,<sup>8</sup> a taxa remissão completa entre pacientes infectados pelo HIV e com LGCBBD foi de 57% na era HAART. No presente estudo, a remissão completa ocorreu em 9 (64,28%) casos e em 5 (35,72%) casos houve progressão ou falha terapêutica. Dos 14 pacientes com HIV e LNH presentes nessa pesquisa, 9 (64,29%) foram a óbito, 4 (28,58%) menos de um mês após o diagnóstico.

A comparação desta casuística com dados da literatura torna-se difícil, uma vez que não temos informações sobre a sobrevida total ou sobrevida livre de doença em 5 anos. É importante salientar também que a comparação dos dados obtidos nesta pesquisa com aqueles da literatura consultada, deve ser cautelosa, pois, alguns desses estudos envolveram apenas pacientes com LGCBBD<sup>24,36</sup> ou apenas casos de LNH em idosos.<sup>20</sup> Outro fator limitante é a falta de informações nos prontuários médicos, que pode prejudicar a análise dos dados.

Outra limitação desse estudo é o pequeno número de pacientes, uma vez que o HU, apesar de ter um serviço especializado, não representa um centro de referência para o tratamento de câncer. Em Santa Catarina, o centro de referência para tratamento de câncer é o Hospital do CEPON (Centro de Estudos e Pesquisas Oncológicas).

Os linfomas não-Hodgkin são doenças passíveis de tratamento e inclusive de cura, no entanto, a suspeita diagnóstica e o diagnóstico precoce continuam sendo importantes indicadores de uma evolução favorável da doença.<sup>1</sup> Este estudo demonstrou, entre outros fatores, um predomínio de pacientes no estadio IV e presença de sintomas B, que estão relacionados ao diagnóstico mais tardio. Novos estudos poderiam ser realizados associando estes dados com a terapêutica específica e a sobrevida.

## 5. CONCLUSÃO

1. A média de idade foi de 51,7 anos.
2. Houve predomínio de LNH-B no sexo masculino (59,42%), raça/cor caucasiana (94,2%) e na mesorregião de procedência de Florianópolis (68,12%).
3. A maioria dos pacientes apresentava sintomas B (53,62%), LDH elevado (49,28%) e envolvimento da medula óssea (53,62%). Sítio extranodal > 1, envolvimento do SNC, doença mediastinal e doença Bulky foram observados em 21,74%, 1,45%, 4,35% e 24,64% respectivamente.
4. O subtipo histológico mais freqüente foi o linfoma de grandes células B difuso (50,72%) e o estágio IV (63,77%) foi o mais observado.
5. Constatou-se a associação HIV e LNH em 14 pacientes (20,29%). Entre esses, a idade média foi de 36,5 anos, houve predomínio do sexo masculino (78,57%), linfoma de grandes células B difuso (50%), resposta completa (64,28%) e mortalidade de 64,29%.
6. Houve predomínio da resposta completa (47,83%) e a maioria dos casos não recidivaram. Entre os óbitos, a maioria ocorreu entre um mês e um ano após diagnóstico (51,51%) e todos os pacientes que não tiveram resposta à terapêutica inicial foram a óbito.



## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Goldman L, Bennett JC. Cecil – Tratado de Medicina Interna. 21ªed Guanabara Koogan 2001. p 1069-1077.
2. Instituto Nacional do Câncer – Inca. Estimativa de câncer 2006. Disponível em [http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo\\_view.asp&ID=2](http://www.inca.gov.br/estimativa/2006/index.asp?link=conteudo_view.asp&ID=2).
3. Bittencourt R, Scaletzky A, Boehl JAR. Perfil epidemiológico do câncer na rede pública em Porto Alegre-RS. Revista Brasileira de Cancerologia 2004.
4. American Cancer Society. Dados sobre Linfoma não-Hodgkin disponíveis em [http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI\\_2\\_2\\_1x\\_How\\_Many\\_People\\_Get\\_Non-Hodgkins\\_Lymphoma.asp?rnav=crl](http://www.cancer.org/docroot/CRI/content/CRI_2_2_1x_How_Many_People_Get_Non-Hodgkins_Lymphoma.asp?rnav=crl)
5. Limas CO, Del Moral JAG. Estudo da demanda no ambulatório de hematologia do Hospital Universitário – UFSC entre 1994 e 1998 (monografia). Universidade Federal de Santa Catarina 1999.
6. Fritschi L, Benke G, Hughes AM, Krickler A et al. Occupation Exposure to pesticide and risk of non-Hodgkin's lymphoma. Am J Epidemiol. 2005; 162:849-857.
7. Müller AMS, Ihorst G, Mertelsmann R, Engelhardt M. Epidemiology of non-Hodgkin's lymphoma (NHL): trends, geographic distribution, and etiology. Ann Hematol 2005; 84:1-12.
8. Lim ST, Karim R, Tulpule A, et al. Prognostic factors in HIV- related diffuse large-cell lymphoma: before versus after highly active antiretroviral therapy. J Clin Oncol 2005; 23:8477-8482.
9. Ginges S, Gill MJ. The impact of highly active antiretroviral therapy on the incidence and outcomes of AIDS-defining cancers in Southern Alberta. HIV Med 2006; 7:369-377.
10. Navarro JT, Ribera JM, Oriol A, Vaquero M, Romeu J, et al. Influence of highly active anti-retroviral therapy on response to treatment and survival in patients with acquired immunodeficiency syndrome-related non-Hodgkin's lymphoma treated with cyclophosphamide, hydroxydoxorubicin, vincristine and prednisone. Br J Haematol. 2001; 112:909-915.
11. Mitterlechner T, Fiegl M, Mühlböck, et al. Epidemiology of non-Hodgkin lymphoma in Tyrol/Austria from 1991 to 2000. J Clin Pathol 2006; 59:48-55.
12. National Cancer Institute. Surveillance, Epidemiology and Results incidence age-adjusted rates, 2000-2004 - Number Of Cases by SEER Area, Males, Ages 55+. Disponível em [http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975\\_2004/search.pl#results](http://seer.cancer.gov/cgi-bin/csr/1975_2004/search.pl#results).
13. Pereira J, Neto AEH, Pracchia LF, et al. Quimioterapia associada à terapia anti-teroviral de alta eficácia no tratamento dos linfomas não-Hodgkin agressivos relacionados à Síndrome da Imunodeficiência Adquirida. Rev. bras. hematol. hemoter. 2004; 26(3):177-182.

14. Gayet-Ageron A, Baratin D, Marceillac E, Allard R, et al. The AIDS epidemic in Lyon: patient characteristics and defining illnesses between 1985 and 2000. *HIV Med* 2004; 5:163-170.
15. Milito CB, Morais JC, Nucci M, Pulcherl W, Spector N. Classificação dos linfomas não-Hodgkin: estudo morfológico e imunoistoquímico de 145 casos. *J. Bras. Patol. Med. Lab.* 2002; 38:315-324.
16. Kelly SA, Harkin PJR, Jack AS. Pathological variables determining the prognosis of non-Hodgkin's lymphomas. *Histopathology* 1992; 20:229-236.
17. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Robbins – Patologia Estrutural e Funcional. 6ª ed Guanabara Koogan 2000. p580-618.
18. Maartense E, Kluin-Nelemans HC, Noordijk EM. Non- Hodgkin's lymphoma in the elderly. *Ann Hematol* 2003; 82:661-670.
19. Cecym KZ, Oliveira JSR, Alves AC, et al. Prognostic factors in non-Hodgkin lymphomas. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2000; 118(1):7-12.
20. Sonnen R, Schmidt WP, Kuse R, Schmitz N. Treatment results of aggressive B non-Hodgkin's lymphoma in advanced age considering comorbidity. *Br J Haematol.* 2002; 119:634-639.
21. Hamlin PA, Portlock CS, Straus DJ, et al. Primary mediastinal large B-cell lymphoma: optimal therapy and prognostic factor analysis in 141 consecutive patients treated at Memorial Sloan Kettering from 1980 to 1999. *Br J Haematol.* 2005; 130:691-699.
22. Carvalho JLB. Nível sérico de desidrogenase láctica em doenças neoplásicas. *Revisões e ensaios* 1992; 38-40.
23. Jurisic V, Konjevic G, Banicevic B, Duricic B, Spuzic I. Different alterations in lactate dehydrogenase activity and profile of peripheral blood mononuclear cells in Hodgkin's and non-Hodgkin's lymphomas. *Eur J Haematol.* 2000; 64:259-266.
24. Moller MB, Pedersen NT, Christensen BE. Diffuse large B-cell lymphoma: clinical implications of extranodal versus nodal presentation – a population-based study of 1575 cases. *Br J Haematol.* 2004; 124:151-159.
25. Rosenberg SA. Validity of the Ann Harbor staging classification for the non-Hodgkin's lymphomas. *Cancer Treat Rep.* 1977; 61: 1023-1027.
26. Shipp MA, Harrington DP, Anderson JR, Armitage JO, et al. A predictive model for aggressive non-Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 1993; 329(14): 987-994.
27. Faria JR, Oliveira JSR, Faria RMD, et al. Prognosis related to staging systems for chronic lymphocytic leukemia. *Sao Paulo Med J/Rev Paul Med* 2000; 118(4):83-88.
28. Ministério da Saúde – Datasus. Indicadores e dados básicos do Brasil. Disponível em <http://tabnet.datasus.gov.br/cgi/ibd2003/matriz.htm#mort>

29. Ministério da Saúde. Conselho Nacional de Saúde. Resolução n.196 de 10/10/96. Diretrizes e normas regulamentadoras de pesquisa envolvendo seres humanos. DOU 1996 out 16, n.201, seção 1:21082-85.
30. Harris NL, Jaffe ES, Diebold J, et al. The World Health Organization Classification of neoplasms of the hematopoietic and lymphoid tissues: report of the clinical advisory committee meeting – Avlie House, Virginia, November, 1997. *Hematol J* 2000; 1:53-66.
31. Cheson BD, Horning SJ, Coiffier B, Shipp MA, Fisher RI, et al. Report of an International Workshop to Standardize Response Criteria fo Non-Hodgkin's Lymphoma. *J Clin Oncol* 1999;17: 1244-1253.
32. Barista I, Tekuzman G, Firat D, Baltali E, Kansu E, Kars A, Özisik Y, Ruacan S. Non-Hodgkin's Lymphomas in Turkey: eighteen Yesars' Experience at the Hacettepe University. *Cancer Res* 1994; 85:1200-1207.
33. Costa FPS, Pereira FG, Vassalo J, Freitas LLL, Lorand-Metze I. Diagnosis of non-Hodgkin's lymphoma combining immunophenotyping and fine needle aspiration. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005; 27(1):16-20.
34. Baris D, Zahm SH. Epidemiology of lymphomas. *Curr Opin Oncol* 2000; 12:383-394.
35. Rêgo MA. Non-Hodgkin's lymphoma risk derived from exposure to organic solvents: a review of epidemiologic studies. *Cad Saúde Pública Rio de Janeiro* 1998; 14:41-66.
36. Neto AEH, Pereira J, Dorlhiac-Llacer P, Beitler B, Charmone DAF. Aplicação do índice prognóstico internacional em pacientes com linfoma difuso de grandes células B em uma instituição brasileira. *Rev. bras. hematol. hemoter.* 2005; 27(1):27-30.
37. Robotin MC, Law MG, Milliken S, Goldstein D, et al. Clinical features and predictors of survival of AIDS-related non-Hodgkin's lymphoma in a population-based case series in Sydney, Australia. *HIV Medicine* 2004; 5:377-384.
38. Lim ST, Roksana K, Nathwani B. AIDS-related Burkitt's lymphoma versus diffuse large-cell lymphoma in the pre-highly active antiretroviral therapy (HAART) and HAART eras: Significant differences in survival with standard chemotherapy. *J Clin Oncol* 2005; 23:4430-4438.

## **NORMAS ADOTADAS**

Este trabalho foi realizado seguindo a normatização para trabalhos de conclusão do Curso de Graduação em Medicina aprovada em reunião do Colegiado do Curso de Graduação em Medicina da Universidade Federal de Santa Catarina, em 17 de novembro de 2005 .

## **ANEXO 1**

### **PARECER DO COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA COM SERES HUMANOS**

|

## ~~ANEXO 2~~

### ~~FICHA DE COLETA DE DADOS~~

## **ANEXO 2**

### **FICHA DE COLETA DE DADOS**

LINFOMA NÃO HODGKIN DE CÉLULAS B  
FICHA DE COLETA DE DADOS

**Características do paciente:**

Nome:

Prontuário:

Data de nascimento:

Procedência:

Sexo: ( ) masculino ( ) feminino

Raça: ( ) caucasiano ( ) não caucasiano

Profissão:

**Características clínicas:**

Data do diagnóstico:

Sintomas B: ( ) não ( ) sim ( ) NI

LDH elevado: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Sítio extranodal >1: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Envolvimento do SNC: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Envolvimento da medula óssea: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Doença mediastinal: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Doença Bulky: ( ) não ( ) sim ( ) NI

HIV: ( ) não ( ) sim ( ) NI

Estádio: ( ) I ( ) II ( ) III ( ) IV ( ) NI

Subtipo histológico:

- ( ) linfoma linfoplasmocítico
- ( ) linfoma de células B da zona marginal esplênica
- ( ) linfoma de células B da zona marginal extranodal de tipo MALT
- ( ) linfoma folicular
- ( ) linfoma de células do manto
- ( ) linfoma de grandes células B difuso
- ( ) linfoma de grandes células B mediastinal
- ( ) linfoma Burkitt
- ( ) não especificado

**Resposta terapêutica e mortalidade:**

Data de início do tratamento:

Resposta ao tratamento:

- ( ) resposta completa
- ( ) resposta parcial
- ( ) sem resposta
- ( ) recidiva

Óbito: ( ) não ( ) sim Data do óbito:

Data de tratamentos anteriores:

Data da última consulta: